

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bempedoinsäure (NILEMDO®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.10.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Bempedoinsäure (Teilpopulation A): Meta-Analyse der RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CLEAR	C holesterol L owering via ETC -1002, an ACL -Inhibiting R egimen (Cholesterinsenkung durch ETC-1002, ein Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase-Inhibitor)
EPAR	European Public Assessment Report (Öffentlicher europäischer Beurteilungsbericht)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases -10- German Modification (Internationale Klassifikation der Krankheiten-10- Deutsche Modifikation)
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Verbesserte Reduktion von Ereignissen: Internationale Vytorin Wirksamkeitsstudie)
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterin (Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MwSt.	Mehrwertsteuer
OAT2, OAT3	Organic Anion Transporter 2 (3) (Organischer Anionentransporter 2 bzw. 3)
OATP1B1, OATP1B3	organic anion transporting polypeptide 1B1 (1B3) (organischer Anionentransporter Polypeptide 1B1 (1B3))
PT	bevorzugter Begriff
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g
SOC	Systemorganklasse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	
Anschrift:	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Zielstattstraße 48 81379 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	
Anschrift:	Daiichi Sankyo Europe GmbH Zielstattstrasse 48 81379 München

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bempedoinsäure
Handelsname:	NILEMDO®
ATC-Code:	C10AX15
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	42436
Pharmazentralnummer (PZN)	16393243
ICD-10-GM-Code	E78.-
Alpha-ID	I10351, I10810, I10811, I115532, I115533, I116759, I118167, I118180, I118250, I118529, I118687, I118688, I118689, I118690, I118691, I118838, I118840, I118841, I118842, I118843, I118844, I118991, I119001, I119089, I119106, I119107, I119119, I119120, I119125, I119363, I119862, I119936, I119980, I120032, I120033, I124914, I128024, I128025, I128026, I14214, I14215, I14216, I14217, I14218, I14220, I14221, I14222, I14223, I14505, I14506, I14507, I1478, I16606, I16607, I16608, I16609, I16610, I16611, I18336, I18353, I18354, I18355, I18356, I18803, I18804, I18808, I18809, I18816, I18817, I18818, I18819, I2437, I2438, I2439, I2440, I2443, I2444, I2445, I2446, I2447, I2448, I2449, I2450, I2451, I2452, I2453, I2454, I2455, I24556, I24557, I24558, I24559, I2456, I2457, I2458, I2459, I2460, I2461, I2462, I24821, I31662, I31663, I31664, I31665, I31666, I31667, I31668, I31670, I31671, I64535, I64592, I64598, I64599, I64600, I64602, I64609, I64611, I64612, I64614, I64616, I64816, I64891, I66278, I66279, I66337, I66338, I72912, I72941, I72953, I72992, I72993, I72994, I72995, I72997, I72998, I75185, I75249, I75933, I76289, I78395, I83259, I83260, I83290, I83292, I83293, I84326, I84356, I84357, I84358, I84359, I84375, I84376, I84380, I86546, I92437, I93341, I93343, I93396, I94846, I9824, I9954, I9955, I9956

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>NILEMDO[®] wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) oder - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist. 	01.04.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern
A	Teilpopulation B: Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 20.02.2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2019-B-294 / 2019-B-295) mit dem G-BA statt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der G-BA stellt in seinem Beratungsgespräch heraus, dass der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht wurde und keine Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen in Bezug auf die vorliegende Indikation belegt sind. Der G-BA bezieht sich in seiner Argumentation zur Herleitung der zVT ebenfalls auf die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudie IMPROVE-IT von Ezetimib, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigte. Da die Evidenz für andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert ist und dies insbesondere für Fibrate gilt, werden nur Anionenaustauscher als Teil der zVT gesehen. Es wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass eine maximal tolerierte Therapie auch die Kombination von verschiedenen Wirkstoffklassen umfassen kann.

Für Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, kann unter Berücksichtigung der Verordnungseinschränkungen der Anlage III der AM-RL die Therapie mit Evolocumab angewendet werden. Eine Therapie mit Alirocumab ist seit September 2019 nicht mehr möglich, da es nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

Daiichi Sankyo folgt der Festlegung zur zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Teilpopulation A

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Monosubstanz Bempedoinsäure im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern, bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, wird eine Meta-Analyse der zulassungsrelevanten Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM herangezogen. Es zeigen sich deutliche, therapeutisch bedeutsame Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität. Denen stehen keine relevanten Nachteile in der Sicherheit entgegen, die den Zusatznutzen maßgeblich einschränken würden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Als supportive Evidenz werden zusätzlich die Ergebnisse der ebenfalls zulassungsrelevanten RCT CLEAR SERENITY (Statin-intolerante Patienten) ergänzend dargestellt. Sie tragen zur Darstellung des medizinischen Nutzens der Bempedoinsäure bei, werden aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Bempedoinsäure (Teilpopulation A): Meta-Analyse der RCT CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM

Endpunkt	Bempedoinsäure vs. Placebo ¹ Effektschätzer [95-%-KI]	Zusatz- nutzen ²
Mortalität		
Siehe Sicherheit: UE mit Todesfolge		↔
Morbidität		
LDL-C Prozentuale Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline	SMD -0,445 95-%-KI: [-0,521; -0,368]	↑

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bempedoinsäure vs. Placebo ¹ Effektschätzer [95-%-KI]	Zusatz- nutzen ²
Kardiovaskuläre Ereignisse		
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	RR 0,81 95-%-KI: [0,43; 1,54]	↔
Kardiovaskulärer Tod	RR 1,17 95-%-KI: [0,35; 3,88]	↔
Koronare Revaskularisation	RR 0,72 95-%-KI: [0,49; 1,07]	↔
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	RR 0,56 95-%-KI: [0,32; 1,00]*	↑
<i>Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline ≥ 100 mg/dl</i>	RR 0,32 95-%-KI: [0,14; 0,71]	
<i>Subgruppe LDL-C-Kategorie zu Baseline < 100 mg/dl</i>	RR 1,10 95-%-KI: [0,43; 2,82]	
Nicht-tödlicher Schlaganfall	RR 1,07 95-%-KI: [0,32; 3,56]	↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine Daten verfügbar		↔
Sicherheit		
UE (ergänzend dargestellt)	RR 0,98 95-%-KI: [0,94; 1,02]	(↔)
Jegliche UE nach MedDRA-SOC und PT ³		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i>	RR 0,79 95-%-KI: [0,63; 0,98]	↔
<i>Ermüdung (PT)</i>	RR 0,61 95-%-KI: [0,39; 0,96]	↔
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)</i>	RR 2,81 95-%-KI: [1,38; 5,72]	↓
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</i>	RR 0,56 95-%-KI: [0,32; 0,96]	↔
<i>Gefäßkrankungen (SOC)</i>	RR 0,73 95-%-KI: [0,56; 0,96]	↔
<i>Gicht (PT)</i>	RR 3,48 95-%-KI: [1,22; 9,91]	↓
<i>Harnsäure im Blut erhöht (PT)</i>	RR 3,03 95-%-KI: [1,17; 7,84]	↓
Schwere UE	RR 1,21 95-%-KI: [0,98; 1,49]	↔
Schwerwiegende UE	RR 1,04 95-%-KI: [0,87; 1,24]	↔
UE mit Todesfolge	RR 1,38 95-%-KI: [0,47; 4,03]	↔
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 1,43 95-%-KI: [1,12; 1,84]	↓

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Bempedoinsäure vs. Placebo ¹ Effektschätzer [95-%-KI]	Zusatz- nutzen ²
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)		
Diabetes mellitus (Neuaufreten oder Verschlechterung)	RR 0,71 95-%-KI: [0,51; 0,98]	↔
Gicht ⁴	RR 3,48 95-%-KI: [1,22; 9,91]	↓
Hepatische Ereignisse	RR 1,55 95-%-KI: [0,86; 2,79]	↔
Hypoglykämie	RR 0,72 95-%-KI: [0,44; 1,19]	↔
Kreatinkinase erhöht	RR 1,17 95-%-KI: [0,66; 2,08]	↔
Metabolische Azidose ⁵	RR 1,51 95-%-KI: [0,06; 36,88]	↔
Muskuläre Ereignisse	RR 1,32 95-%-KI: [1,04; 1,66]	↔
Neurokognitive/neurologische Ereignisse	RR 0,79 95-%-KI: [0,34; 1,84]	↔
Renale Ereignisse ⁴	RR 2,21 95-%-KI: [1,22; 4,02]	↓

KI, Konfidenzintervall; LDL-C, Cholesterin-Lipoprotein niedriger Dichte; MedDRA, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT, bevorzugter Begriff; RR, relatives Risiko; SMD, standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SOC, Systemorganklasse; UE, unerwünschtes Ereignis; UESI, unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.

↑, Zusatznutzen; ↔, kein Zusatznutzen; ↓, geringerer Nutzen

* Das RR unter Berücksichtigung weiterer Nachkommastellen beträgt 0,5612 (95-%-KI: [0,3165; 0,9951]).

¹ Hintergrundtherapie maximal tolerierte Statine nach Maßgabe des Arztes, ggf. mit zusätzlicher lipidmodifizierender Therapie (Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscher)

² Die Einstufung wurde entsprechend den Schwellenwerten zur Feststellung des Ausmaßes eines Effektes laut IQWiG-Methodenpapier vorgenommen: Gesamtmortalität sowie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen und Nebenwirkungen: Schwellenwert 1,00; nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: 0,90 (IQWiG 2017).

³ Dargestellt sind jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT (aufgetreten bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Studienarm bzw. mit mindestens 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm) mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation.

⁴ Das UESI Gicht wurde in der CLEAR WISDOM separat betrachtet. In der CLEAR HARMONY wurde Gicht als MedDRA-PT Gicht unter dem UESI renale Ereignisse erfasst. Das UESI Gicht wird in der Meta-Analyse separat betrachtet. Die Meta-Analyse des UESI renale Ereignisse erfolgte für beide Studien unter Ausschluss des MedDRA-PT Gicht.

⁵ Metabolische Azidose wurde in der Meta-Analyse nicht analysiert, da in der CLEAR WISDOM keine Ereignisse auftraten. Dargestellt sind die Ergebnisse für die CLEAR HARMONY.

Mortalität

Die Mortalität wurde anhand der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge beurteilt. Die Meta-Analyse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

LDL-C

Im Endpunkt LDL-C zeigte sich in der Hauptanalyse, der prozentualen Änderung zu Woche 52 gegenüber Baseline, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure mit einer standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g von $-0,445$ (95%-KI: $[-0,521; -0,368]$; $p < 0,0001$).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studien war die prozentuale Änderung des LDL-C zu Woche 12. Für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens basiert die Bewertung des Endpunktes auf Woche 52, um die Langzeitwirksamkeit der Bempedoinsäure aufzuzeigen.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Im Morbiditätsendpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Bempedoinsäure in dem Anteil der Patienten mit dem schweren kardiovaskulären Ereignis nicht-tödlicher Myokardinfarkt, mit einem relativen Risiko von $0,56$ (95%-KI: $[0,32; 1,00]$; $p = 0,0481$). Das Risiko eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts ist also mit Bempedoinsäure nahezu halbiert. In den weiteren analysierten schweren kardiovaskulären Ereignissen ergaben sich jeweils keine signifikanten Vor- oder Nachteile für die Bempedoinsäure.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM wurden jeweils keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Sicherheit

In der Domäne Sicherheit ergaben sich einzelne Nebenwirkungen der Bempedoinsäure im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo), die jedoch fast ausschließlich als nicht-schwer bzw. nicht-schwerwiegend einzuschätzen sind. Das potenzielle Risiko einer Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung von Bempedoinsäure und Statin sowie die potenziellen Risiken einer Hyperurikämie und einer Verschlimmerung der Gicht bei Anwendung der Bempedoinsäure werden jeweils in der Fachinformation adäquat adressiert. Die aufgetretenen Nebenwirkungen haben keine Auswirkungen auf die qualitätsgesicherte Anwendung, sodass sie insgesamt den Zusatznutzen nicht einschränken.

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY unterstützen den Zusatznutzen der Bempedoinsäure im Endpunkt „LDL-C“. Dem stehen keine relevanten Nachteile in der Sicherheit entgegen, die den Zusatznutzen einschränken würden. Aussagen zu kardiovaskulären Ereignissen können aufgrund der kürzeren Studiendauer von 24 Wochen nicht abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilpopulation B

Für Teilpopulation B sind keine randomisierten, kontrollierten Studien, nicht randomisierte vergleichende Studien oder weitere Unterlagen verfügbar. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegbar.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A	ja
A	Teilpopulation B	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilpopulation A

In der Gesamtschau (siehe Tabelle 1-7) ergibt sich aus der Meta-Analyse der Studien CLEAR HARMONY und CLEAR WISDOM in der Domäne Morbidität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Bempedoinsäure im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern. Es zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil bei der prozentualen Senkung des LDL-C, der dauerhaft (über 52 Wochen) besteht. Damit einher geht ein signifikanter Vorteil bezüglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Anteils der Patienten, die einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt erleiden (nicht quantifizierbarer Zusatznutzen). Dem stehen keine relevanten Nachteile in der Sicherheit entgegen, die den Zusatznutzen maßgeblich einschränken würden. Die Senkung des LDL-C und die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen sind im Anwendungsgebiet primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie patientenrelevant, da das LDL-C mit dem kardiovaskulären Risiko in kausalem Zusammenhang steht und kardiovaskuläre Ereignisse die Lebensqualität und Lebenserwartung des Patienten verringern.

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Studie CLEAR SERENITY unterstützen den Zusatznutzen der Bempedoinsäure und zeigen den medizinischen Nutzen der Bempedoinsäure bei Statin-intoleranten Patienten.

Teilpopulation B

Ein Zusatznutzen ist nicht belegbar, da keine geeignete Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Primäre Hypercholesterinämien und gemischte Dyslipidämien sind Fettstoffwechselstörungen, die mit hohen Konzentrationen von LDL-C verbunden sind. Dyslipidämien gehen mit atherosklerotischen Veränderungen des Gefäßsystems einher, die über Jahrzehnte asymptomatisch verlaufen. Durch mechanische Faktoren (z. B. erhöhter Blutdruck) hervorgerufene Rupturen und Gefäßstenosen können schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit verursachen.

Zahlreiche epidemiologische Studien, Mendel'sche Randomisierungsstudien und klinische randomisierte Studien zeigen eine lineare Beziehung zwischen den absoluten Veränderungen des Plasma-LDL-C und dem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Mehrheit der Meta-Analysen zeigt, dass jede Senkung des LDL-C um 1 mmol/l (~38,67 mg/dl) die jährliche Rate der vaskulären Ereignisse um mehr als ein Fünftel reduziert.

In die Klassifikation des individuellen kardiovaskulären Risikos fließen neben LDL-C die Faktoren Geschlecht, Alter, Raucher-Status, Blutdruck usw. ein. Mit der Risiko-Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos wird der LDL-C Zielwert als Basis von Therapieentscheidungen bestimmt. Die Behandlungsempfehlungen sind unabhängig von Alter und Geschlecht.

Die Zielpopulation von Bempedoinsäure leitet sich vom zugelassenen Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der AM-RL Anlage III Nummer 35 ab, indem Lipidsenker bei einer bestehenden vaskulären Vorerkrankung oder einem hohen kardiovaskulären Risiko zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ordnungsfähig sind. Die Teilpopulationen A bzw. B bestehen aus Patienten, bei denen orale medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft bzw. ausgeschöpft worden sind.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In Deutschland sterben jährlich ca. 345 000 Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen. Die Entwicklung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen ist maßgeblich auf erhöhte LDL-C-Werte zurückzuführen.

In den aktuellen Leitlinien wird eine intensive LDL-C-Senkung empfohlen, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Adjuvant zu einer diätetischen Therapie beginnt die orale medikamentöse Therapie mit einer maximal tolerierten Statintherapie, die als Kombinationstherapie mit einem weiteren oralen lipidsenkenden Wirkstoff intensiviert werden kann. Epidemiologische Studien zeigen jedoch, dass ca. 80 % der Patienten mit einem hohen und sehr hohen kardiovaskulären Risiko mit einer Kombinationstherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und in Bezug auf das Lipidmanagement unterversorgt sind. Der therapeutische Bedarf ergibt sich zum einen durch die Therapielimitation der Statine aufgrund der „rule of six“ und zum anderen durch die patientenindividuellen Nebenwirkungsprofile bzw. Therapie-Toleranzschwellen.

Diesen therapeutischen Bedarf deckt Bempedoinsäure als orale first-in-class Therapieoption, die gut verträglich ist und mit den übrigen oralen Lipidsenkern als Add-On-Therapie kombiniert werden kann, um eine weitere LDL-C-Senkung gegenüber einer patientenindividuellen, maximal tolerierten Statintherapie in Kombination mit Ezetimib zu erreichen.

Die Anwendung von Bempedoinsäure als Add-On-Therapeutikum für Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko sollte erfolgen, wenn mit maximal tolerierter Statintherapie in Kombination mit Ezetimib (ggf. plus Anionenaustauschern) die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden, jedoch bevor die Therapie mit PCSK9i indiziert ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A	262 154
A	Teilpopulation B	15 145 – 16 971
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	beträchtlich	262 154
A	Teilpopulation B	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	nicht belegt	15 145 – 16 971
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A	1.614,99 € (16 % MwSt.) bzw. 1.659,71 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation B	1.614,99 € (16 % MwSt.) bzw. 1.659,71 € (19 % MwSt.)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A	Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig [®])	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur	25,60 € - 95,41 € (16 % MwSt.) bzw.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	26,37 € - 98,19 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation A	Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma [®])	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	145,27 € (16 % MwSt.) bzw. 149,43 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation A	Colesevelam (Cholestagel [®])	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	1.522,13 € – 2.283,20 € (16 % MwSt.) bzw. 1.564,15 € – 2.346,22 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation A	Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm [®])	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	214,07 € – 1.284,44 € (16 % MwSt.) bzw. 220,17 € – 1.321,01 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation A	Maximum: Statin + Cholesterinre-sorptionshemmer + Anionenaustauscher	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	2.523,88 € (16 % MwSt.) bzw. 2.593,84 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation B	Atorvastatin (z. B. Atorvastatin Hennig [®])	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	25,60 € - 95,41 € (16 % MwSt.) bzw. 26,37 € - 98,19 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation B	Ezetimib (z. B. Ezetimib 1A-Pharma [®])	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	145,27 € (16 % MwSt.) bzw. 149,43 € (19 % MwSt.)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation B	Colesevelam (Cholestagel®)	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	1.522,13 € – 2.283,20 € (16 % MwSt.) bzw. 1.564,15 € – 2.346,22 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation B	Colestyramin (z. B. Colestyramin-ratiopharm®)	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	214,07 € – 1.284,44 € (16 % MwSt.) bzw. 220,17 € – 1.321,01 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation B	Evolocumab (Repatha®)	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	5.700,92 € – 5.706,83 € (16 % MwSt.) bzw. 5.857,36 € – 5.863,43 € (19 % MwSt.)
A	Teilpopulation B	LDL-Apherese	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	23.024,82 € – 67.319,20 €
A	Teilpopulation B	Maximum: LDL-Apherese + Statin + Cholesterinre-sorptionshemmer + Anionenaustauscher	Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	69.843,08 € (16 % MwSt.) bzw. 69.913,04 € (19 % MwSt.)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Bempedoinsäure als auch dem EPAR entnommen.

Besondere Patientengruppen

- Bei älteren Patienten, bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung bzw. bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. bei dialysepflichtige Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.
- Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels, Schwangerschaft und Stillzeit.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Myopathie: Alle Patienten, die Bempedoinsäure zusätzlich zu einem Statin erhalten, sind auf das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie hinzuweisen und sind anzuweisen diese zu melden. Wenn diese Symptome auftreten, ist das Management Statin-assoziiierter Muskelsymptome in Erwägung zu ziehen.
- Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum: Die Behandlung mit Bempedoinsäure ist abzusetzen, wenn Hyperurikämie zusammen mit Gichtsymptomen auftritt.
- Erhöhung der Transaminasen: Bei Einleitung der Therapie sind Leberfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit Bempedoinsäure ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf $> 3 \times \text{ULN}$ persistiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Bempedoinsäure**

- Bempedoinsäure-Glucuronid ist ein OAT3-Substrat.
- Der Anstieg von Bempedoinsäure zusammen mit Probenecid ist klinisch nicht bedeutsam.

Auswirkungen von Bempedoinsäure auf andere Arzneimittel

- Statine: Die Anwendung von Statinen zusammen mit Bempedoinsäure führt zu einem Anstieg der Exposition gegenüber Statin. Bei Simvastatin ist eine Dosisreduktion angezeigt.
- Transportervermittelte Wechselwirkungen: Mögliche Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1, OATP1B3, OAT2 oder OAT3 sind, und Bempedoinsäure sind zu berücksichtigen.

Sonstige Hinweise

- Fertilität, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen: Keine Auswirkungen.
- Überdosierung: Keine Anzeichen einer dosislimitierenden Toxizität.

Risk-Management-Plan

Aus dem EPAR ergeben sich keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung für Bempedoinsäure, die über Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gemäß Fachinformation hinausgehen.